

شیوع نقایص مادرزادی کانال عصبی در ۳۰۱۴۲ نوزاد متولد شده در مرکز آموزشی درمانی شهید اکبر آبادی

چکیده

نقایص مادرزادی کانال عصبی (NTDS) که بصور مختلفی چون آنسفالی انسفالوسل و مننگومیلوسل بروز می‌کند، با مشکلات متعدد خانوادگی، اقتصادی و اجتماعی همراه است. علل اصلی بروز این ناهنجاریها ناشناخته است، اما اثرات عواملی چون زمینه‌های ژنتیکی، فقر اقتصادی و فرهنگی، سوء تغذیه مادر بخصوص کمبود اسید فولیک، حاملگی مادران در سنین پائین و بالا و مصرف بعضی داروها از جمله تالیدومید، سالیسیلاتها، سولفامیدها و آمینوپترین در زمان بارداری، در بروز این ناهنجاریها شناخته شده است.

در مطالعه گذشته نگر حاضر که طی ۲۲ ماه در مرکز آموزشی درمانی شهید اکبر آبادی انجام شده است پرونده‌های ۳۰۱۴۲ نوزاد زنده متولد شده مورد بررسی قرار گرفته و مشخص شده است که در این تعداد تولد نوزادان زنده، ۹۵ بیمار مبتلا به NTDS بوده‌اند و لذا میزان بروز بیماری حدود ۳/۱ در هزار تولد زنده می‌باشد که در این میان بروز آنسفالی ۱/۵ در هزار با شیوع بیشتر در نوزادان دختر و بروز مننگومیلوسل ۱/۴ در هزار با شیوع بیشتر در نوزادان پسر بوده است.

استفاده از روشهای مناسب تشخیصی مانند سونوگرافی، اسکن، فتوسکوپی، رادیوگرافی، اندازه‌گیری AFP و استیل کولین استراز در سنین مناسب تشخیص (قبل از ۱۸-۱۶ هفتگی) و توجه به عوامل افزایش دهنده خطر بروز این ناهنجاریها، در کاهش میزان بروز این ناهنجاریها و کاهش تولد این گروه از نوزادان بسیار موثر می‌باشد.

کلید واژه‌ها: ۱- آنسفالی ۲- مننگومیلوسل ۳- میزان بروز ۴- NTDS

دکتر جعفر زرکندی*

دکتر سید ضیاءالدین مظهری**

* استادیار گروه کودکان- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران- مرکز آموزشی درمانی شهید اکبر آبادی

** عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران- مرکز آموزشی درمانی شهید اکبر آبادی

مقدمه

نقایص مختلف کانال عصبی از جمله متداولترین و متنوعترین ناهنجاریهای مادرزادی سیستم عصبی مرکزی (CNS) بوده، وبصور گوناگون و در ابعاد متفاوت مشاهده میگردد. (۴۰،۱۱،۱۲)

شیوع آنها در همه جا یکسان نبوده و آمارهای متفاوتی از طرف پژوهشگران کشورهای مختلف ارائه گردیده است که نه تنها از نظر شیوع همخوانی ندارند بلکه از نظر نوع و وسعت گستردگی ضایعات ایجاد شده نیز اختلاف فاحشی را نشان می دهد. از آنجا که تمام این موارد چه از نظر نگهداری مبتلایان زنده متولد شده و چه از نظر امکان بروز مجدد بیماری در فرزندان بعدی نگرانی ها و مشکلات روحی شدیدی را برای والدین چنین فرزندان می موجب می گردد، لذا بایستی سعی شود حتی المقدور با از بین بردن زمینه های مساعد کننده ایجاد بیماری از بروز و شیوع آنها جلوگیری شود و به همین منظور در این مقاله کوتاه سعی گردیده مروری در مکانیسم های ایجاد چنین ضایعات و عوامل مختلفی که در ایجاد و گسترش این نقائص موثر می باشد بعمل آورده و بادر نظر گرفتن دست آوردهای جدید، در پیش گیری زود هنگام از بروز بیماری و در بکارگیری از امکانات تشخیصی به موقع پیشنهاداتی ارائه گردد. چون هیچ آمار مدون و جامعی در رابطه با گستردگی چنین ضایعاتی در ایران وجود ندارد بطور اجمالی به یافته هایی که بصورت گذشته نگر در ۳۰۱۴۲ نوزاد متولد شده در فاصله زمانی ۲۲ ماه در مرکز آموزشی درمانی شهید اکبرآبادی بعمل آمده است اشاره خواهد شد.

چگونگی پیدایش NTDs

اولین نشانه های پیدایش بافت عصبی در مراحل رویانی انسان در حدود ۲۰ روزگی حاملگی با پیدایش شیار عصبی (Neural groove) دراکتودرم پشتی چنین بروز می کند. در حدود ۲۳ روز بعد از حاملگی کانال عصبی کامل شده ولی دارای دو سوراخ قدامی و خلفی است که در حدود روز

۲۸ زندگی جنین مسدود می گردد. (۱۰،۱۲)

عدم مسدود شدن بموقع سوراخ قدامی ایجاد آنسفالی و انسفالوسل و بسته نشدن به موقع سوراخ خلفی سبب اسپینا بیفیدا (*Spina bifida*) و مننگومیلوسل می گردد. (۱۰،۱۲)

میزان بروز (NTDs Incidence)

آمارهای ارائه شده توسط محققین گویای این است که بروز بیماری با تغییرات جغرافیایی، فصلی و وضعیت اقتصادی و اجتماعی و فرهنگی ارتباط دارد اما ارتباطی بیشتر بین بیماری و درآمد و فرهنگ ذکر می گردد.

اختلاف بروز بیماری برحسب مناطق جغرافیایی بارز است مثلاً میزان بروز بیماری در ایرلند و *welsh* انگلیس یک یا کمی بیشتر از یک درصد می باشد، (۲۰۹،۱۰،۱۲) در حالیکه در آمریکای شمالی این رقم ۱ تا ۲ در هزار و حتی کمتر گزارش شده است. (۱۲) بطور کلی موارد زیر را عوامل مساعد کننده ذکر میکنند: فقر اقتصادی و فرهنگی، سوء تغذیه، سن حاملگی کمتر از ۲۰ و یا بالاتر از ۴۰ سال، عوامل نژادی، زمینه های ژنتیکی و وجود سابقه بیماری در زایمان قبلی یا در بستگان نزدیک. (۹،۱۲)

در صورت وجود NTDs در فرزند یک زوج شانس بروز در فرزند بعدی ۲ تا ۵ درصد و در فرزندان دیگر ۱۰ تا ۲۰ درصد ذکر میگردد. (۴۰،۹،۱۱) در دو سوم موارد آنسفالی در جنس مونث دیده می شود ولی اسپینا بیفیدا در پسرها شایع تر می باشد. (۹)

علل ایجاد NTDs

در اکثر موارد علت بروز بیماری ناشناخته بوده و تنها در ۱۰ درصد موارد عوامل مساعد کننده ای وجود دارد. (۱۱) که مهمترین علل مساعد کننده عبارتند از:

۱- عوامل ارثی و ژنتیکی

تقریباً در ۸۰ درصد موارد بیماری رابه زمینه های

۳- نقش تغذیه در ایجاد بیماری

میتوان ادعا نمود که ارتباط بروز بیماری با کمبودهای عناصر حیاتی مورد نیاز بدن به اثبات رسیده است (۹،۱۰) از بین مواد معدنی به کمبود روی اشاره میگردد. (۴) و از ویتامین‌ها به نقش ریبوفلاوین، ویتامین ث و به خصوص اسید فولیک بیشتر اهمیت داده شده و حتی تجویز اسید فولیک بطور پروفیلاکتیک توصیه می‌گردد. (۹،۱۰،۱۲)

۴- نقش داروها در ایجاد بیماری

مصرف بعضی از داروها در زمان بارداری با افزایش خطر ابتلا به این بیماری‌ها همراه است که مهمترین این داروها در جدول شماره ۱ آورده شده است.

۵- سایر عوامل

عوامل دیگری که در بروز این نقائص موثر شناخته شده‌اند عبارتند از:

ژنتیکی بخصوص به عوامل ارثی مولتی فاکتوریال نسبت داده‌اند که در این موارد ممکن است چندین ژن عامل بروز بیماری بوده و عواملی مثل مسائل اقتصادی و محیطی زمینه ساز تجلی آثار ژنها باشد. و (۱۱،۱۲) چون بیماری‌های ارثی مولتی فاکتوریال از قوانین مندل پیروی نمی‌کنند، تکرار بروز بیماری در فرزند دوم را ۱-۵ درصد حدس می‌زنند و با ابتلای فرزند دوم شانس ابتلای فرزند بعدی خیلی زیادتر است. (۱۱)

در مواردی این ضایعه با سایر بیماری‌های ژنتیکی مشاهده می‌گردد که عامل ایجاد کننده بیماری یک ژن منفرد (Single gene) می‌باشد مثل سندرم مکمل Meckel که بصورت اتوزومال مغلوب منتقل می‌شود. (۴،۱۱،۱۲)

۲- عوامل اقتصادی و اجتماعی

تقریباً در اکثر نظریات ابراز شده به نقش مهم فقر اقتصادی

نوع داروی مصرف شده و تاثیر گذار	نقایص ایجاد شده و عوامل قابل مشاهده
۱ آمینوپترین در ماه‌های اول حاملگی (۱۰،۱۱)	آنسفال
۲ تالیدومید (۶،۱۲)	"
۳ سالیسیلاتها (۱۱)	اسپینابی فیدا
۴ سولفامیدها (۱۱)	" "
۵ والپروئیک اسید (۶،۱۰،۱۱)	" "
۶ الکل (۶)	" "

جدول شماره ۱- عوامل دارویی مساعد کننده بروز نقایص کانال عصبی بیمار

دیابت مادر (۴،۱۱)، ابتلا مادر به سرخچه در دوران بارداری و افزایش دمای بدن مادر در دوران حاملگی به هر علت (۴) افزایش فشار داخل لوله عصبی در دوران جنینی، حاملگی مادر در سنین بالا یا خیلی پائین در معرض اشعه

و فرهنگی اشاره شده است و گاهی NTDS را بیماری فقرا می‌نامند، چون میزان بروز و شیوع در خانواده‌های دارای وضعیت اقتصادی فرهنگی پائین‌تر، نسبت به گروه‌های شاهد در خانواده‌های مرفه و باسواد بسیار بالاتر است. (۱،۹)

یونیزان بودن، بالا بودن اسید کربنیک و آنوکسی مادر در ضمن بارداری (۱۱)، همراهی با سایر آنومالی ها وبالاخره اثرات Amniotic band (۹).

شرح نتایج

در مطالعه گذشته نگر حاضر که در یک مقطع زمانی ۲۲ ماهه (شش ماه آخر سال ۷۱ و ۱۲ ماه سال ۷۲ و چهارماه اول سال ۷۳) انجام شده، پرونده‌های ۳۰۱۴۲ نوزاد متولد شده در مرکز آموزشی، درمانی شهید اکبرآبادی تهران مورد بررسی قرار گرفته و نتایج حاصله در این مقطع زمانی باتوجه به بافت فرهنگی و اجتماعی و سن حاملگی و سایر عوامل زمینه سازی که در مراجعین به این مرکز وجود داشته در جدول (۲) ارائه گردیده است.

و ازدواجهای فامیلی و عدم توجه به تغذیه درست، برخورد صحیح نمود. چون عوامل مساعد کننده در گروههای باریسک بالای جامعه فراوان دیده می شود می توان این فرضیه را مطرح نمود که در سطح کلیه مراکز زنان و زایمان تعداد متولدین با نقص کانال عصبی درصد قابل توجهی را تشکیل می دهد و نیاز به تحقیق وسیع تری دارد.

در اینجا یادآوری این نکته ضروری است که هرچند مطالعه فوق آماری است و بررسی بر روی تک تک عوامل ذکر شده انجام نگرفته است اما با مطالعه پرونده‌ها بین عوامل و علل خطر مذکور در صفحات قبل و عوامل یاد شده در فوق در اکثر موارد همخوانی دیده می شود.

بهرحال با از بین بردن عوامل مساعد کننده و استفاده از روش های تشخیصی قبل از زایمان و درمان به موقع که در

نوع ضایعه			آنسفال			میلومنگوسل			سایر آنومالیها			مجموع آنومالیها		
جنس نوزاد	پسر	دختر	مجموع	پسر	دختر	مجموع	پسر	دختر	مجموع	پسر	دختر	مجموع	پسر	دختر
تعداد موارد	۱۵	۳۲	۴۷	۲۶	۱۷	۴۳	۲	۳	۵	۴۳	۵۲	۹۵		
مورد در هزار	۰/۴۹	۱	۱/۵۵	۰/۸۹	۰/۵۶	۱/۴	-	-	-	۱/۴۲	۱/۷۲	۳/۱		

جدول شماره ۲ - فراوانی انواع نقایص مادرزادی کانال عصبی در ۳۰۱۴۲ نوزاد متولد شده در مرکز آموزشی درمانی شهید اکبرآبادی

پی خواهد آمد می توان از بروز بیماری کاست.

روش های تشخیص نقایص مادرزادی کانال عصبی قبل از زایمان

تشخیص پاراکلینیکی NTDS به دو روش فیزیکی و بیوشیمیایی است. از روشهای فیزیکی می توان سونوگرافی، اسکن، فتوسکوپی و رادیوگرافی را نام برد. (۱۰) از روشهای بیوشیمیایی اندازه گیری AFP و استیل کولین استراز می باشد (۷، ۱۰) در تشخیص NTDS قبل از هفته های ۱۸-۱۶ حاملگی روشهای بیوشیمیایی قدم اول و روشهای فیزیکی قدم بعدی می باشد. (۷، ۱۰) سونوگرافی از متدهای خوب

همانطور که جدول فوق نشان می دهد بروز NTDS حدود ۳/۵ در هزار می باشد ولی بروز آنسفال ۱/۵ در هزار با میزان بیشتر در دخترها و میلومنگوسل ۱/۴ در هزار با میزان بیشتر در پسرها می باشد.

بررسی های انجام شده نشان می دهد که تعداد قابل توجهی نوزاد با نقایص مختلف کانال عصبی در این مرکز در این فاصله زمانی بدینا آمده اند گرچه درصد نهائی بدست آمده با توجه به روش بررسی قابل تعمیم به کل جامعه نمی باشد ولی هشدار می باشد که باید مورد توجه قرار گیرد و با عوامل زمینه ساز بیماری مانند عدم توجه به مراقبت های لازم قبل از حاملگی، عدم رعایت سن مناسب برای حاملگی

سندرم مکل، حساس شدن نوزاد به Rh مادر، امفالوسل، ورود خون جنین به مایع آمنیوتیک حین آمنیوسنتز، تومورهای کبدی نوزاد، نقص جدار شکم جنین مطرح باشد. (۱۰،۷،۱۲)

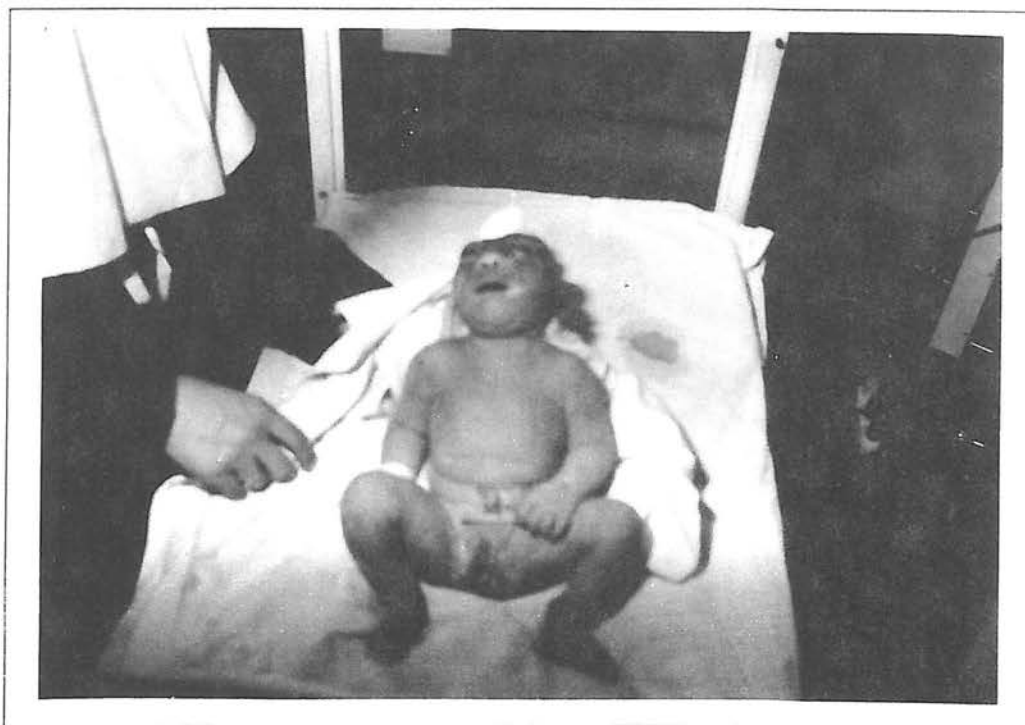
با افزایش استیل کولین استراز مایع آمنیوتیک توام با افزایش AFP تشخیص تقریباً محرز است. افزایش سطح AFP آننسفالی را ۱۰۰ درصد، اسپنایبفیدای بازرا ۸۵-۷۰ درصد و نقص جدار شکم جنین را تا ۷۰ درصد نشان می‌دهد. (۳)

زمان مطلوب جهت تشخیص قبل از هفته‌های ۱۸-۱۶ حاملگی و ترجیحاً بین هفته‌های ۱۶-۱۴ می‌باشد. (۳،۷)

ودراین ایام می‌توان با رعایت تمام شرایط خانوادگی و اجتماعی و بادریافت مجوز قانونی و شرعی ختم حاملگی را مطرح نمود.

تشخیصی بوده حتی معتقدند در ۹۸ درصد موارد می‌توان به این روش اعتماد نمود ولی بهتر است باتوام نمودن روشهای سونوگرافی و $Imaging$ و تعیین سطح AFP سرم مادر و مایع آمنیوتیک و استیل کولین استراز مایع آمنیوتیک تشخیص بیماری را با اطمینان بیشتری مطرح کرد (۱۰،۷،۱۲) AFP را ابتدا در سرم مادر و در صورت شک همراه با استیل کولین استراز در مایع آمنیوتیک پی می‌گیرند.

در گرفتن نمونه مایع آمنیوتیک به علت تهاجمی بودن روش، پزشک باید با تجربه و ماهر باشد. اگر وجود ضایعه محرزولی سطح AFP پائین باشد ممکن است محل ضایعه پوشیده بوده و ضایعه از نوع باز نباشد. یا بالعکس افزایش سطح AFP و عدم وجود سایر نشانه‌ها ممکن است مسئله حاملگی‌های چند قلویی، سقط خودبخودی، مرگ جنین (۵)، آترزی روده جنین، تومور $yolk\ sac$ ، نفروز مادرزادی،



شکل ۱- نوزاد ۲۰ روزه مبتلا به آننسفالی - مرکز آموزشی درمانی شهید اکبر آبادی

درمان

از نظر درمان مبتلایان به NTDs (نوزاد و جنین) را می‌توان به ۳ گروه تقسیم کرد:

- ۱- درمان نوزاد مبتلا که مورد بحث در این مقاله نیست و برحسب نوع ضایعه درمان مناسب خود را دارد.
- ۲- جنین مبتلا که درمان خاصی ندارد جز با ختم حاملگی از تولدش جلوگیری شود و یا بعنوان منابع تهیه ارگانهای پیوندی مطلوب حفظ و نگهداری شود.
- ۳- درمان پیش گیرانه یا درمان قبل از پیدایش که عده‌ای آن را درمان واقعی می‌نامند.^(۹)

پیش گیری قبل از پیدایش NTDs

این قسمت از بحث بیشتر مورد نظر و اهمیت می‌باشد. اهمیتش از این نظر است که اگر روش درمانی موثر واقع شود

از تعداد زیادی معلولیت‌ها و مشکلات خانوادگی و اجتماعی خواهد کاست. در سال ۱۹۸۰ میلادی برای اولین بار آقای Smothells مسئله دادن ویتامین اضافی در پیش گیری از NTDs را در مادران با خطر بالای NTDs مطرح کرد.^(۱۲) این دانشمند زمان مصرف این ویتامین‌های اضافی (مکمل) را قبل و بعد از شروع حاملگی پیشنهاد کرده است. البته نظرات امیدبخش دیگری توسط عده‌ای دیگر از محققین ارائه گردیده که تفاوت چندانی با نظر محقق فوق ندارد.

آقای Smothells ختم حاملگی را راه پیش گیری و درمان قطعی نمی‌داند، چون ختم حاملگی در خیلی از کشورها غیر قانونی و حتی اگر تشخیص صد درصد باشد پسندیده نیست و نیز بسیاری از والدین نمی‌توانند این واقعیت را بپذیرند چون فرزند خود را دوست دارند^(۹) و نیز عده‌ای از محققین معتقدند با این روش درمانی پیشگیرانه میزان NTDs را با



شکل ۲- نوزاد ۲ روزه مبتلا به مننگومیلوسل - مرکز آموزشی درمانی شهید اکبر آبادی

خطر بالا از نظر NTDs با اندازه گیری روتین سطح MSAFP تست غربالی بشوند. (۵،۱۰،۱۲)

۴- تمام مادران بخصوص مادران با ریسک بالا و از طبقات فقیر و کم درآمد حداقل ۶ هفته قبل از شروع بارداری و بمدت ۶ هفته بعد از آن تحت حمایت تغذیه ای و ویتامین تراپی صحیح قرار گیرند. این روش اگر هم اثر جزئی داشته باشد باز هم مفید باشد.

۵- یافتن راه مناسب توسط علمای مذهبی و مراجع تصمیم گیرنده جهت ختم حاملگی در مواردیکه جنین مبتلا بطور مستدل تشخیص داده شده است.

REFERENCES

- 1- Abraham. Rudolphs pediatrics 19Ed USA. Appleton and Lange 1991 P:1969
- 2- A.Miller Ro- callander obstetrics 4Ed.UK. Churchill 1989,P:447-449
- 3- Avroy A.Fanaroff,neonatal, perinatal medicine 5Ed ,USA, year book 1992 P:744-748
- 4- Cloherty, stark.manual of neonatal care, 3Ed USA little., brown and co. 1992 P:411-419
- 5- Committee on genetics, mothernal serum AFP screening, American academy of pediatrics, vol.88 Dec 1991 P:1272
- 6- Committee on bioethics, Infant with anencephally as organ sources. American academy of pediatrics june 1989 vol .199,P:1116
- 7- Gary cunningham williams obstetrics 19Ed USA Appleton and lange 1993, P:928,941-943
- 8- John O.Forfar textbook of pediatrics 19Ed UK churchiill livingstone 1984, P:704-405
- 9- N.R.G Robertson textbook of neonatology UK-Churchiill, Livingstone 1989, P:591-602
- 10- RE-Behrman-Nelson textbook of pediatrics 14ED USA, W.B. Saunders co. 1992 P:271,1482-1485
- 11- Roberto Romero prenatal diagnosis of congenital anomalies USA 1988 P:36-44
- 12- Thompson and Thompson genetics in medicine, 4ED Toronto W.B. Saunders co. 1989, P:217-220

مقایسه شاهد از ۵ درصد به ۰/۶ درصد کاهش داد و عده ای معتقدند با انجام این روش آمار میلو مننگوسل را در آمریکا از ۰/۲-۴ در هزار به ۰/۴-۲ در هزار رسانیده اند. (۳) به هرحال این روش اگر کمترین اثرات پیش گیری کننده را داشته باشد باز هم مفید می باشد و بهتر است روش های مذکور مورد توجه محققین ما نیز قرار گیرد.

ویتامین توصیه شده اسید فولیک می باشد (۹) که مقدار آنرا ۴ میلی گرم روزانه از ۳۶ روز قبل از شروع حاملگی تا ۳۶ الی ۴۲ روز بعد از شروع حاملگی پیشنهاد می شود. (۷) عده ای علاوه بر اسید فولیک، اصلاح تغذیه، دادن تیامین، ریوفلاوین، ویتامین ث (۹)، مس و روی را نیز توصیه می کنند ولی مهمترین ویتامین مورد نظر همان اسید فولیک می باشد. در اینجا این سؤال مطرح می گردد که آیا بهتر نیست در مراکز بهداشتی درمانی، این روشها دنبال شود؟

نتیجه

NTDs از مالفورماسیون های نسبتاً شایع می باشد. هر چند در کشور ما آمار دقیقی از مبتلایان نداریم و آنچه در این مقاله ارائه شده مربوط به یک مرکز بانوع مراجعین خاص خود می باشد که نمی توان آنرا در سطح کلی تر در نظر گرفت. بهرحال با توجه به موارد مشاهده شده بنظر نمی رسد آمار مبتلایان ما کمتر از آنچه که در جای دیگر گزارش شده است باشد.

با توجه به مشکلات روحی و جسمی ایجاد شده در خانواده ها از طرفی و از طرف دیگر مشکلاتی که از نظر هزینه نگهداری و درمان این بیماران در بردارد بهتر است توجه بیشتری باین معضل شود.

پیشنهادهات

جهت کاهش بروز NTDs موارد زیر پیشنهاد میگردد:

۱- به سن ازدواج ها یا حداقل به سن بارداری جهت انتخاب زمان مناسب با دادن آموزش های لازم توجه بیشتری شود.

۲- از ازدواج های فامیلی پرهیز گردد.

۳- ترتیبی اتخاذ گردد که تمام زنان بارداریا حداقل مادران با

PREVALENCE OF CONGENITAL NEURAL TUBE DEFECTS IN 30142 NEWBORNS IN SHAHID AKBARABADI MATERNITY HOSPITAL

J.Zarkandi , M.D.*

S.Z. Mazhari , Ph.D.**

ABSTRACT

Congenital neural tube defects (NTDs) consisting anencephalus , encephalocele, myelomeningocele have been major problems for parents and physicians.

The major causes of these malformations are unknown, but effects of several factors such as, genetic susceptibility , maternal age, low socioeconomic state , maternal malnutrition specially folic acid deficiency on genesis of these malformations have been reported frequently.

In this retrospective survey the records of 30142 newborns were studied in shahid akbarabadi maternity hospital during 22 months.

The incidence of NTDs was 3.1 per thousand and 1.5 per thousand for anencephalus, and 1.4 per thousand for myelomeningocele.

The essential factors to decrease, incidence of these malformations included prevention of above mentioned risk factors and application of new diagnostic procedures such as sonography, scanning, fetoscopy, radiography and measurement of AFP and acetyl choline esterase before 16-18 th week of pregnancy.

Key words: 1- Anencephalus 2- Myelomeningocele
 3- Incidence 4- NTDs

* Assistant Professor of Pediatrics, Iran University of Medical Sciences and Health Services

**Assistant Professor of Clinical Nutrition, Iran University of Medical Sciences and Health Services